

Fixní kombinace hypolipidemik – cesta, jak dosáhnout cílových hodnot

Doc. MUDr. Lukáš Zlatohlávek, Ph.D.
III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Souhrn:

I přes výraznou intervenci rizikových faktorů aterosklerózy s následným poklesem kardiovaskulární mortality jsou kardiovaskulární onemocnění stále nejčastější příčinou mortality a morbidit v našich zemích. A právě správným dosahováním doporučených cílových hodnot dokážeme co nejvíce snížit kardiovaskulární riziko našich pacientů. K dosažení cílových hodnot musíme často využít kombinačních terapií, ale s nárůstem polypragmatie dochází k poklesu adherence pacientů k terapii. Využitím fixních kombinačních preparátů jsme schopni dosáhnout cílových hodnot a současně udržet adherenci našich pacientů. V předkládané kazuistice prezentujeme případ pacienta v sekundární prevenci, kde právě využitím fixní kombinační terapie došlo k dosažení cílových hodnot dle recentně prezentovaných evropských doporučení.

Klíčová slova: kardiovaskulární riziko, fixní kombinační terapie, rosuvastatin, ezetimib, cílové hodnoty

Kardiovaskulární onemocnění, resp. ateroskleróza, patří stále mezi nejčastější příčinu mortality a morbidit v České republice, i když za posledních třicet let došlo k poklesu počtu příhod z necelých 60 % na současných 42 %. Jedním z klíčových důvodů tohoto poklesu je cílená intervence všech rizikových faktorů aterosklerózy, tj. dyslipidemie, arteriální hypertenze, kouření, zlepšení kompenzace diabetes mellitus a dalších. Je nutné si uvědomit, že k dosažení doporučených cílových hodnot musíme u každého rizikového faktoru často užít kombinační terapii, ať se jedná o diabetes mellitus, arteriální hypertenzi či dyslipidemii. A není vzácností, že pacient k dosažení doporučených cílových hodnot často užívá 8 i více tablet plus další farmakoterapii přidružených onemocnění, např. hyperurikemie, benigní hyperplazie prostaty a dalších. A to nemluvě o pacientovi v sekundární prevenci s další antiagregační terapií. Jak víme nejen z literatury, ale i z klinické praxe, s přibývajícím počtem tablet klesá adherence našich pacientů k farmakoterapii (**tab. 1**).

Tabulka 1 Klesající adherence k farmakoterapii arteriální hypertenze s narůstajícím počtem tablet. Upraveno podle [2].

Počet léků	Adherence [%]
1	77
2	70
3	63
4	55

Posílení farmakoterapie o další preparát často nevede k očekávanému efektu. Jednak zde hraje roli dávkování několikrát denně, jednak zejména počet tablet. Proto má v poslední době hojně nově vznikající fixní kombinační terapie napříč obory takový úspěch. Je využívána v oblasti diabetologie, arteriální hypertenze a nyní se výrazně rozšiřuje v oblasti hypolipidemické terapie. V kazuistice popisujeme příklad kombinace nejúčinnějšího statinu – rosuvastatinu v dávce 20 mg a blokátoru vstřebávání cholesterolu ezetimibu. Tato „ideální“ kombinace blokuje jednak intrahepatální syntézu cholesterolu bloádou 3-

hydroxy-3-methylglutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reductázy statinem, jednak vstřebávání cholesterolu blokádou Niemann-Pick C1-Like 1 proteinu (NPC1L1) ezetimibem. Tím jsou blokovány endogenní produkce a exogenní příjem a tato forma terapie se označuje pojmem duální inhibice. Efekt a bezpečnost této kombinační terapie byly prokázány nejen klinickou zkušeností, ale i klinickými studiemi, např. již v roce 2007 studií EXPLORER.¹

Kazuistika

V kazuistice prezentujeme případ 71letého pacienta se smíšenou dyslipidemií, pozitivní rodinnou anamnézou předčasné manifestace aterosklerózy na maximální tolerované perorální hypolipidemické terapii, při které dosáhl recentních cílových hodnot. V alergické anamnéze nebyly zaznamenány alergie na léky ani lékové intolerance. Otec pacienta zemřel na infarkt myokardu (IM) v 58 letech, ale první IM prodělal v 45 letech. Matka zemřela také časně, v 46 letech, ale na karcinom gynekologické etiologie. Bratr pacienta zemřel také časně, a to ve 40 letech, opět na IM, kouřil. Bratr měl dyslipidemii, hladinu lipidů rodičů pacient neznal. Děti pacienta vyšetření lipidogramu odmítly. Pacient je tč. ve starobním důchodu, dříve pracoval jako stavební dělník. Pacient dosud pravidelně (asi 2–3× týdně) běhá. Pacient se dostavil k vyšetření do Centra preventivní kardiologie III. interní kliniky Všeobecné fakultní nemocnice v Praze v roce 2001 na doporučení praktického lékaře se smíšenou dyslipidemií s hodnotami celkového cholesterolu 7,03 mmol/l, triglyceridů 2,21 mmol/l a hladinou LDL-cholesterolu 4,61 mmol/l (**viz tab. 2**).

Tabulka 2 Vývoj lipidogramu v čase.

Rok	Celkový cholesterol [mmol/l]	Triglyceridy [mmol/l]	HDL cholesterol [mmol/l]	LDL cholesterol [mmol/l]
2001	7,03	2,21	1,43	4,61
2004	5,09	1,85	1,63	2,63
2007	5,28	0,84	1,66	3,24
2014	4,60	1,23	1,38	2,67
2016	4,30	0,96	1,58	2,29
2018	3,72	1,28	1,24	1,90

Klinicky byl pacient zcela asymptomatický. Při ultrazvukovém vyšetření karotid byly popsány následující změny: v levé bifurkaci na vzdálené stěně je IMT 1,3 mm, v bifurkaci vpravo na bližší stěně jsou 2 drobné hrudkovité pláty, syté, jeden je kalcifikovaný, které lumen ani proudění neovlivňují. Vlevo též suspektní drobný plát ve stěně. Byla zahájena kombinační hypolipidemická terapie simvastatinem (dávka vytitrována na 40 mg denně) v kombinaci s fenofibrátem v dávce 267 mg denně. Následně bylo spolu s dietní edukací dosaženo poklesu hodnot: celkový cholesterol 5,09 mmol/l, triglyceridy 1,85 mmol/l a LDL-cholesterol (výpočet) 2,63 mmol/l. V roce 2007 pacient začal udávat bolesti a křeče svalů a současně mu byla diagnostikována arteriální hypertenze, do medikace byla zavedena fixní kombinace amlodipinu s atorvastatinem v dávce 10 mg denně. V průběhu sledování nebylo dosaženo dostatečné kompenzace LDL-cholesterolu (3,24 mmol/l) a terapie byla upravena na fixní kombinaci simvastatinu s ezetimibem (2010). Kontrolní ultrazvukové vyšetření karotid nepopisovalo progresi aterosklerotických změn, pacient byl stále klinicky asymptomatický, pravidelně sportoval. Při současně zavedených dietních opatřeních dosahovaly hodnoty LDL-cholesterolu dokonce 2,1 mmol/l. V roce 2014 pacient začal opět udávat bolesti svalů a křeče, proto byla vysazena fixní kombinace ezetimibu se simvastatinem a začal být podáván rosuvastatin v dávce 20 mg s dosaženou hodnotou LDL-cholesterolu od 2,0 do 2,5 mmol/l při hladině triglyceridů do 1,7 mmol/l a současně terapii fenofibrátem. Identicky probíhaly kontroly laboratorní a celkového stavu do července 2018, kdy pacient prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu v povodí arteria cerebri media vlevo, manifestující se lehkou expresivní fatickou poruchou, vzhledem k době trvání 9 h trombolýza nebyla indikována. Sonograficky byly potvrzeny hemodynamicky nevýznamné aterosklerotické změny: nástěnné kalcifikované pláty v bifurkacích a odstupech větví bilat. bez hemodynamicky významné stenózy. Byla zahájena antiagregační terapie clopidogrelem a do terapie byl přidán ACE inhibitor. Pacient pomocí

logopedické péče zhojil afázii bez reziduální poruchy řeči. Při dimisi byla posílena hypolipidemická terapie rosuvastatinem na 40 mg denně. Kontrolní hodnoty LDL-cholesterolu se pohybovaly v rozmezí 1,9–2,0 mmol/l, a proto byla terapie posílena o ezetimib. Nicméně při kontrole nedošlo prakticky ke změně v lipidogramu. Na opakované dotazy pacient přiznal, že pro polypragmazií ezetimib užíval zcela nepravidelně, a dokonce nepravidelně užíval i rosuvastatin, opět pro svalové obtíže. Proto při dispozici fixní kombinace rosuvastatinu v dávce 20 mg s ezetimibem v dávce 10 mg byla tato fixní kombinační terapie využita a předepsána pacientovi. Při následné kontrole došlo k poklesu cholesterolu na hodnotu 1,33 mmol/l. Při této terapii dosáhl pacient doporučených hodnot i dle recentních doporučení evropské společnosti pro aterosklerózu a evropské kardiologické společnosti.

Diskuze

Daná kazuistika nám jasně dokumentuje, jak důležité je cílené snižování hladin cholesterolu a současně že nová doporučení vycházejí z reálných hodnot populace. V kazuistice pacient netoleroval řadu preparátů v maximálních dávkách, ale podání fixní kombinační terapie ezetimibu s rosuvastatinem vedlo s dobrou tolerancí k dosažení recentních doporučených hodnot u pacienta v sekundární prevenci. Další výhodou moderních fixních preparátů je variabilita v dávkování, kdy se dávka rosuvastatinu dá využít v silách: 10/10, 10/20, a dokonce 10/40 mg. Kombinaci 10/10 mg lze s výhodou použít u pacientů netolerujících vyšší dávky rosuvastatinu, a dokonce i u intolerantů, resp. „pseudointolerantů“ (což je často dáno přečtením příbalového letáku či „googlením“ nepravdivých informací) v alternativním dávkování např. 3× v týdnu ½ tbl., kterou pacienti překvapivě velice často tolerují a při kterých lze alespoň parciálně se přiblížit k cílovým doporučeným hodnotám, což je aditivně posíleno právě obsaženým ezetimibem. Naopak vysokých dávek využíváme u pacientů s familiární hypercholesterolemií či u těch, u kterých nejsme v primární či sekundární prevenci schopni doporučených hodnot dosáhnout. Této fixní kombinace budeme nyní vzhledem k recentním evropským doporučením využívat stále častěji. Cílová hladina LDL-cholesterolu u pacienta v sekundární prevenci, resp. ve velmi vysokém riziku se posunula z hodnoty 1,8 mmol/l na hodnotu 1,4 mmol/l a u pacientů s recidivujícími příhodami na maximálně tolerované hypolipidemické terapii dokonce k hodnotě LDL-cholesterolu 1 mmol/l (**tab. 3**). Je třeba zdůraznit, že tyto preparáty využíváme hojně, a je třeba rozptýlit obavy z používání těchto maximálních dávek, protože jsou to dávky bezpečné a dosahujeme jimi pro své pacienty maximálního benefitu.

Tabulka 3 Doporučené cílové hodnoty lipidogramu. Upraveno podle doporučení ECS a EAS 2019.

Lipidový parametr	Kardiovaskulární riziko			
	Nízké	Střední	Vysoké	Velmi vysoké*
LDLc [mmol/l]	< 3,0	< 2,6	< 1,8 a snížení o 50 %	< 1,4 a snížení o 50 %
Non-HDLc [mmol/l]		< 3,4	< 2,6	< 2,2
apoB [g/l]		< 1	< 0,8	< 0,65

LDLc – LDL-cholesterol; * primární i sekundární prevence

Literatura

1. Ballantyne, C. M. – Weiss, R., et al.: Efficacy and safety of rosuvastatin 40 mg alone or in combination with ezetimibe in patients at high risk of cardiovascular disease (results from the EXPLORER Study). *Am Journal Car*, 2007, 99, s. 673–680.
2. Fung, V. – Huang, J. – Brand, R. et al.: Hypertension treatment in a medicare population: adherence and systolic blood pressure control. *Clin Ther*, 2007, 29, s. 972–984.
3. Mach, F. – Baigent, C. – Catapano, A. L., et al.: 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*, 2019, 00, s. 1–78.

Článok bol prevzatý so súhlasom autora a odbornej redakcie *acta medicae*. Zdroj prvotného uverejnenia : *Praktický lékař* 13/2019 *acta medicae*.